



(19)

(11) Publication number:

**05255088 A**

Generated Document.

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**(21) Application number: **04273736**(51) Int'l. Cl.: **A61K 31/44 A61K 9/28 A61K 47/04 A61K 47/16**(22) Application date: **17.09.92**(30) Priority: **05.11.91 JP 40331833**(71) Applicant: **YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD**(43) Date of application publication: **05.10.93**(72) Inventor: **OISHI NAOHIRO  
SHIBATA TOSHIYUKI  
IKEDA KUNIKI**

(84) Designated contracting states:

(74) Representative:

**(54) PHARMACEUTICAL  
PREPARATION  
CONTAINING ANTIULCER  
AGENT**

(57) Abstract:

**PURPOSE:** To provide a stable preparation containing antiulcer agent, having extremely high storage stability to keep the preparation from discoloration over a long period and resistant to the lowering of dissolution property even after storing for a long period under severe condition.

**CONSTITUTION:** A core part containing a benzimidazole compound having antiulcer action and unstable to acid is coated with one or two undercoating layers and the coated product is further coated with an enteric coating agent to obtain an enteric agent. In the above process, the core part and/or the undercoating layer are compounded with aluminum hydroxide/sodium bicarbonate

coprecipitate or the compound and a buffering agent.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&Japio

7

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-255088

(43)公開日 平成5年(1993)10月5日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>  
 A 61 K 31/44  
 9/28  
 47/04  
 47/16  
 // (A 61 K 31/44

識別記号 A C L  
 庁内整理番号 7252-4C  
 C 7329-4C  
 Z 7433-4C  
 J 7433-4C

F I

技術表示箇所

(21)出願番号 特願平4-273736  
 (22)出願日 平成4年(1992)9月17日  
 (31)優先権主張番号 特願平3-318337  
 (32)優先日 平3(1991)11月5日  
 (33)優先権主張国 日本(JP)

審査請求 未請求 請求項の数7(全17頁) 最終頁に続く

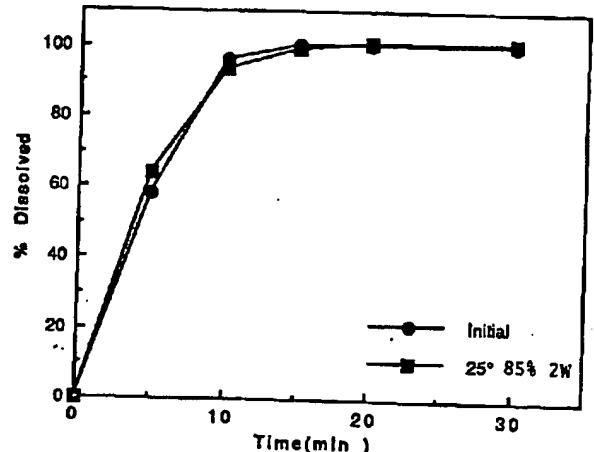
(71)出願人 000006725  
 吉富製薬株式会社  
 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
 (72)発明者 大石直寛  
 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉  
 富製薬株式会社中央研究所内  
 (72)発明者 柴田祀行  
 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉  
 富製薬株式会社中央研究所内  
 (72)発明者 池田国樹  
 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉  
 富製薬株式会社中央研究所内  
 (74)代理人 弁理士 高宮城勝

(54)【発明の名称】抗潰瘍剤含有製剤

## (57)【要約】

【構成】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物を含む核部分に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらにその上に腸溶性コーティング剤を被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、または前記化合物と緩衝剤を配合させてなることを特徴とする腸溶製剤。

【効果】 長期にわたって着色しないなど、保存安定性が極めて良好で、かつ過酷な条件下における長期保存下においても、溶出性が悪化しない安定な抗潰瘍剤含有製剤が得られる。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-[<sup>1</sup>(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物を含む核部分に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらにその上に腸溶性コーティングを被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を配合させることを特徴とする安定性および溶出性が改善された腸溶製剤。

【請求項2】 核部分における2-[<sup>1</sup>(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物が0.1~20重量部であることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項3】 アンダーコーティング層における水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物の配合量が核部分100重量部に対して0.01~10重量部であることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項4】 アンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物とタルクを配合することを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項5】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-[<sup>1</sup>(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物を含む核部分の上に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらにその上に腸溶性コーティングを被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に安定化剤として水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物と緩衝剤を配合させることを特徴とする安定性および溶出性が改善された腸溶製剤。

【請求項6】 2-[<sup>1</sup>(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物が0.1~20重量部、緩衝剤が0.01~2重量部であることを特徴とする請求項5記載の製剤。

【請求項7】 緩衝剤が酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ポリリン酸カリウム、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウムまたはリン酸三カリウムである請求項5記載の製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は安定性および溶出性が改善された抗潰瘍剤含有製剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase阻害作用を有する2-[<sup>1</sup>(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物（以下、単にベンズイミダゾール系化合物と称することもある

る）は胃酸分泌を強力に抑制する消化性潰瘍治療剤として有用である。その作用は強力かつ持続的であるため、シメチジン等のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤に変わる次世代の消化性潰瘍治療剤として注目されている。特に、特開昭54-141783号公報、特開昭61-50978号公報、特開平1-6270号公報等に記載されたベンズイミダゾール系化合物の胃酸分泌抑制作用は強力であり、臨床上の有用性が確認されている。

【0003】 しかしながら、これらベンズイミダゾール系化合物の安定性は悪く、固体状態では温度、湿度、光に対して不安定で、また酸性から中性域の水溶液中では、速やかに分解し、著しく着色する。また、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの製剤では製剤処方中の他成分に影響されて不安定になり、経日的な含量低下、着色変化が生じる。さらに、これらの製剤のうち錠剤、顆粒剤にコーティングを施す場合には、腸溶性基剤（セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸・アクリル酸共重合物など）との配合性も悪く含量低下、着色を生じる。このようにベンズイミダゾール系化合物の経口用製剤を製造するには、他成分の配合および腸溶剤のコーティングが必要であるにもかかわらず、前記のように安定性に悪影響をおよぼすため、製剤化が困難であった。したがって、これらの化合物を経口投与形態に製剤化するに当たっては、これらを適切に安定化させる必要がある。

【0004】 これまでに、抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系化合物の安定な製剤を得るために、ベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩（重質炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなど）を均一に接触させる方法が知られている（特公平3-38247号公報）。特公平3-38247号公報によると、保存下での製剤の外観と含量（残存率）の変化が測定され、外観変化もなく、含量も安定であったことが報告されている。しかし、本発明者らがその公報に記載の方法に準じてオメプラゾールの腸溶性錠剤を製造し、安定性試験を行ったところ、腸溶性コーティング剤の影響により、着色および含量低下が著しく、十分に安定な製剤は得られないことを確認した。また、特開昭62-283964号公報により、ベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上の塩基性物質（アルカリ金属、アルカリ土類金属、もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物もしくは無機弱酸との塩）を含む組成物が開示され、また保存安定性の結果（残存量）が報告されているが、これに腸溶性コーティング剤を被覆した場合、安定な腸溶性製剤が得られないことは上記と同様に明らかである。

【0005】 一方、これらの問題点を解決した新規製剤

として特開昭62-258320号公報により、①活性成分を含む核部分、②その上に1層以上からなる中間被覆層、および③腸溶皮膜の3層からなる経口医薬製剤において、核部分にアルカリ化合物（酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなど）、かつ中間被覆層にpH緩衝性アルカリ化合物〔酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムまたは複合物質 $(Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ または $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ , nは2未満の非整数である〕を含有させてなる腸溶性の内服用新規医薬製剤が開示されている。この製剤は核部分にアルカリ化合物を含有させ、さらに、核部分と腸溶皮膜の間にpH緩衝性アルカリ化合物を含む中間被覆層を有していることに特徴がある。本出願人はこの中から最もよいアルカリ化合物として水酸化マグネシウムを、中間層のpH緩衝性アルカリ化合物として合成ヒドロタルサイトを選択して、安定なオメプラゾール製剤を製造販売している。しかしながら、この錠剤においては、第1中間被覆層、第2中間被覆層の製造過程でその皮膜形成性が悪く、部分的に剥離が生じたり、また脆さのために製造中の衝撃で皮膜が欠損し、当該中間被覆層の不完全なものが混在することが生じた。その結果、腸溶皮膜が核錠に直接接触して、部分的に褐変した不良錠が混入するという問題が生じた。さらに、該製剤は高温高湿下で保存すると錠剤の崩壊遅延、溶出悪化をきたすという問題点も有していた。従って、このように安定性が改良された製剤ではあるが、その製造工程中では不良品が出やすく、また流通過程においては厳密な防湿包装が施されているのが現状であり、経済的にも好ましくない。以上の点から、良好な保存安定性はもちろん、製造時におけるコーティング工程が円滑に行え、かつ耐湿性、溶出性の点においてもすぐれた特性を有する製剤の開発が希求されている。

#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、このような事情に鑑み、抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物のより有用な製剤を開発することを目的として、種々の物質を用いて鋭意研究を行ったところ、安定化剤として水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を、さらに、それに緩衝剤を配合することによって、上記課題が解決できることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0007】すなわち、本発明は、(1) 抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物を含む核部分に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらに、その上に腸溶性コーティングを被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を配合させることを特徴とする安定性および溶出性が改善された腸溶製剤、および(2) 抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベ

ンズイミダゾール系化合物を含む核部分に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらに、その上に腸溶性コーティングを被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に安定化剤として水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物および緩衝剤を配合させることを特徴とする腸溶製剤に関する。

【0008】本発明において、抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物は、具体的には前記各公開公報等に記載された化合物であつて、たとえばオメプラゾール（5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール）、ランソプラゾール（2-[(3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール）、2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、6-メチル-2-[(3-メチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-5カルボン酸メチル、5-メチル-2-[(3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、2-[(4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-5-トリフルオロメチル-1H-ベンズイミダゾール、2-[(5-エチル-4-フェノキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、2-[(5-エチル-4-フェノキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、5-メトキシ-2-[(4-フェノキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、2-[(3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、2-[(3-メチル-4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたは2-[(3-メチル-4-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール等があげられ、有効成分として前記化合物を核部分に1~50mg、好ましくは5~30mgを含有させる。

【0009】核部分における水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物の配合量は、ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して0.1~20重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。上記安定化剤は製薬上汎用されている添加剤、たとえば乳

糖、マンニット、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターーチナトリウム（商品名：エクスプロタブ、木村産業）、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、ツィーン80（商品名）等の界面活性剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤などと共に添加することができる。崩壊剤としては、カルボキシメチルスターーチナトリウムが望ましい。

【0010】本発明の安定化剤である水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物は水に非常に難溶性であるため、湿式造粒時においてベンズイミダゾール系化合物または各種賦形剤、糊料、滑沢剤などの製剤加工原料の液性（pH）の影響を受けてベンズイミダゾール系化合物の安定化が不十分な場合は、水溶性の緩衝剤を併用することによりその安定性を向上させることができる。緩衝剤としては酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ポリリン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウムまたはリン酸三カリウムが挙げられる。また、その配合量はベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、緩衝剤0.01～2重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。

【0011】本発明による製剤の核部分はベンズイミダゾール系化合物、安定化剤である水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、または前記化合物と緩衝剤、さらに必要により上記の添加剤を加えて均一に混和することによって得られるが、その混和方法は、たとえば予めベンズイミダゾール系化合物に安定化剤を混和したものに添加剤を混和してもよいし、ベンズイミダゾール系化合物と添加剤を混和したものに安定化剤を添加してもよい。得られた混合物を湿式造粒法により粉粒体とし、次いで打錠して錠剤用の基錠が得られる。あるいは混合物を湿式練合したのち押出し造粒機を用いて造粒し、次いでマルメライザー（富士パウダル製）により顆粒剤用の核顆粒とすることができます。

【0012】このようにして得られた核部分（基錠、核顆粒）上に1～2層のアンダーコーティング層を被覆し、アンダーコーティング層中に安定化剤として水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、または前記化合物と緩衝剤を配合させることができる。アンダーコーティング用剤としてはポリマー、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン等から選ばれる製薬上許容されるうる水溶性ポリマー、または白糖、マンニット、乳糖などの糖が用いられ、他にタルク、酸化チタン、軽質無水ケイ酸などの添加物も添加することが

できる。アンダーコーティング層は2層からなることが好ましく、核部分に近い側のアンダーコーティング層が水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、ポリマーまたは糖、およびタルク等の添加物からなり、腸溶被膜に近い側のアンダーコーティング層がポリマーまたは糖、および必要に応じてタルク等の添加物からなることがより好ましい。アンダーコーティング層における安定化剤の配合量は核部分100重量部に対して0.01～10重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。

【0013】このようにして得られた製剤中間品に腸溶性コーティングを被覆することによって腸溶製剤とすることができる。腸溶性コーティングとしては、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネット、メタアクリル酸・アクリル酸共重合物（商品名：オイドラギット）等が用いられ、可塑剤、つや出し剤なども添加できる。

【0014】以上のように、核部分、アンダーコーティング層および腸溶性コーティング層の3層からなる製剤において、核部分および／またはアンダーコーティング層に制酸剤である水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を配合させることが重要であり、いずれの構成要件を欠いても目的とする製剤は得られない。すなわち、核部分に多孔性の水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を含有させることによって親水性が増加し、核部分の崩壊性が高まり、その結果、高温、加湿下の過酷条件下で長期間保存しても、溶出性の悪化は生じない。特開昭62-258320号公報の製剤のアンダーコーティング層に核部分に配合した水酸化マグネシウムを添加すると、腸溶性コーティング層に悪影響を及ぼす。それを回避するために、その発明の最もよい製剤ではアンダーコーティング層に合成ヒドロタルサイトを用いている。一方、本願発明ではアンダーコーティング層中に核部分に配合した水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を添加する。そうすると、アンダーコーティング用剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）による膜の形成性は合成ヒドロタルサイトなどの他のpH緩衝性アルカリ化合物を添加する場合に比較して良好である。また、この水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物およびタルクを添加することによって、アンダーコーティングの製造過程での滑りがよくなり、衝撃が少なくなることによって、膜の欠損発生が抑制され、その結果、褐変不良錠が生じなくなる。なお、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物は酸に対して強い中和作用を有するため、核部分に対する腸溶性コーティング剤の影響を完全に抑えることを可能にする。

【0015】以上のようにして、経口投与に適した剤形である腸溶性の錠剤、顆粒剤を得ることができ、また顆

粒剤をカプセルに充填してカプセル剤とすることができます。このようにして得られた製剤は、次のような特徴を有する。

(1) 過酷条件下に長期間保存しても外観上、全く悪化がみられず、ベンズイミダゾール系化合物含量の低下もほとんどない。

(2) 高温加湿下においても崩壊性がよく、溶出性の悪化は起こらない。

(3) アンダーコーティング層の皮膜形成性にすぐれる。従って、製造工程における不良品が少なくなり、コスト低減につながる。

(4) 製品の包装を軽減できる。また、薬局等での開封後の安定性をより長く保証できるようになる。

【0016】本発明の製剤はすぐれた胃酸分泌抑制作用、抗潰瘍作用を有し、ヒトを含む哺乳動物の消化器潰瘍等の治療に用いることができる。

#### 【0017】

【実施例】以下に、参考例、実施例および実験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0018】参考例1

基錠における安定化剤として水酸化マグネシウムを、アオメブラゾール  
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物  
結晶セルロース  
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース  
ヒドロキシプロピルセルロース  
マンニット

5. 0 mg  
5. 0 mg  
4. 0 mg  
4. 0 mg  
0. 5 mg  
56. 5 mg

#### 計

75. 0 mg

【0020】得られた核顆粒に下記組成のコーティングを施し、腸溶性の顆粒を得た。アンダーコーティング1、2は流動噴霧乾燥機（大川原製）中で給気温度75

#### 核顆粒

75. 5 mg

#### アンダーコーティング1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 5 mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	1. 5 mg
タルク	0. 5 mg
精製水	(64. 5 mg)

#### 計

5. 5 mg

#### アンダーコーティング2

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 5 mg
酸化チタン	2. 5 mg
タルク	0. 5 mg
精製水	(64. 5 mg)

#### 計

6. 5 mg

#### 腸溶コーティング

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10. 7 mg
------------------------	----------

ンダーコーティング層における安定化剤として合成ヒドロタルサイトを用いた腸溶性錠剤を、特開昭62-258320号公報に記載の方法に準じて、次のようにして製造した。錠剤135mg当たりオメプラゾール20mgおよびアルカリ化合物として水酸化マグネシウムを含有する錠剤をロータリー式打錠機により製造した。このようにして得た錠剤（基錠）を、合成ヒドロタルサイト0.3mg含有するヒドロキシプロピルメチルセルロースからなるアンダーコーティング液により第一層アンダーコーティング、その上にヒドロキシプロピルメチルセルロースのみからなるアンダーコーティング液により第二層アンダーコーティングを施し、次いでヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートからなる腸溶コーティング液により腸溶コーティングを行い、腸溶錠剤を得た。

#### 【0019】実施例1

下記組成物を練合機に取り、約20分間混合した後、適量の精製水を加えて練合し、押出し造粒機（スクリーン径1.0mm）で造粒した後、マルメライザー（富士パウダル製）で球状の顆粒を得る。この顆粒を流動乾燥機中で給気温度50℃で30分間乾燥し、篩を用いて14～24メッシュの核顆粒を得た。

セタノール	0. 5 mg
タルク	1. 8 mg
メチレンクロライド	(33. 0 mg)
エタノール	(86. 0 mg)
精製水	(33. 0 mg)

計 13. 0 mg

【0021】実施例2

下記組成のうちオメプラゾール、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、乳糖、カルボキシメチルスターチナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを均一に混合し、それ

に適量の精製水を加えて、練合を行った後、流動乾燥機中、給気温度50℃で30分間乾燥した。乾燥した造粒末を24メッシュの篩で整粒し、ステアリン酸マグネシウムを加え混合後、ロータリー式打錠機で1錠当たり135 mgの錠剤（基錠）を製造した。

オメプラゾール	20. 0 mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	1. 5. 0 mg
乳糖	91. 2 mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	7. 5 mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0. 3 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0. 5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 5 mg

計 135. 0 mg

【0022】得られた錠剤（基錠）に下記組成のコーティングを施して、腸溶錠を得た。アンダーコーティング1、2はハイコーテー（フロイント産業製）を用い、給

気温度70℃、排気温度40℃、パン回転数15 rpmでコーティングを施した。腸溶コーティングは給気温度55℃、排気温度37℃でコーティングを行った。

基錠	135. 0 mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1. 2 mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0. 3 mg
タルク	0. 1 mg
精製水	(23. 0 mg)

計	1. 6 mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 1 mg
酸化チタン	1. 0 mg
タルク	0. 1 mg
精製水	(56. 0 mg)

計	4. 1 mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2. 9 mg
セタノール	0. 1 mg
タルク	0. 2 mg
エタノール	(35. 0 mg)
精製水	(10. 0 mg)

計	3. 2 mg
---	---------

合 計	144. 0 mg
-----	-----------

【0023】実験例1

参考例1と本発明の処方である実施例2で得られた腸溶

性の錠剤について、製剤特性および保存安定性を調べたところ、表1、表2に示すように、両者に差はみられなかった。

【0024】  
【表1】

表1 製剤特性

	参考例1	実施例2
重量 (mg)	143.0	144.0
直径 (mm)	7.13	7.13
厚さ (mm)	3.23	3.24
硬度 (kp)	13.0	14.0
崩壊 (日局12)		
第1液 (2時間後の耐性)	適合	適合
第2液	4.7分	5.8分
溶出 (第2液、パドル法、100rpm)		
10分	89.3%	96%
20分	100.4%	100.3%
耐1液性 (第1液、パドル法、100 rpm)		
2時間後の主薬残存率	99.8%	99.9%

【0025】

【表2】  
表2 安定性

保存条件	参考例1		実施例2	
	外観	含量 (%)	外観	含量 (%)
初期	白色	99.7	白色	99.7
40℃、1ヶ月	白色	99.3	白色	99.6
40℃、2ヶ月	白色	100.0	白色	99.5
60℃、2週間	白色	99.3	白色	99.5
60℃、1ヶ月	白色	99.5	白色	99.2
40℃、75%RH、2週間	白色	99.3	白色	99.5
40℃、75%RH、1ヶ月	白色	99.3	白色	99.3

【0026】実験例2

参考例1および実施例2で得られたオメプラゾールの腸溶錠について、25℃、85%および40℃、82%RH（相対湿度）の条件下でそれぞれ2週間保存した後の日本薬局方第2液（pH約6.8）における溶出率を測定した。その結果を図1～図4に示す。図1、図3から明らかなように、参考例1の腸溶錠は25℃、85%（図1）および40℃、82%RH（図3）保存下で、

基錠

著しい溶出性の悪化がみられた。一方、図2、図4から明らかなように、実施例2の腸溶錠では25℃、85%（図2）および40℃、82%RH（図4）の2週間保存下でも溶出性の悪化は認められなかった。

【0027】参考例2

下記組成からなるランソプラゾールの腸溶錠を参考例1の方法に準じて製造する。

63

ランソプラゾール	20.0 mg
水酸化マグネシウム	10.0 mg
乳糖	73.5 mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	5.0 mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.8 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
計	110.0 mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.0 mg
合成ヒドロタルサイト	0.2 mg
タルク	0.1 mg
精製水	(20.0 mg)
計	1.3 mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.6 mg
酸化チタン	0.8 mg
タルク	0.1 mg
精製水	(45.0 mg)
計	3.5 mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2.5 mg
セタノール	0.1 mg
タルク	0.1 mg
エタノール	(30.0 mg)
精製水	(8.5 mg)
計	2.7 mg
合計	117.5 mg

## 【0028】参考例3

下記組成からなる2-[((3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル)-1H-ベ  
ンゼン]基錠

ンズイミダゾール(化合物1と称する)の腸溶錠を参考  
例1の方法に準じて製造する。

化合物1	20.0 mg
水酸化マグネシウム	20.0 mg
乳糖	31.0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.7 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3 mg
計	80.0 mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.8 mg
合成ヒドロタルサイト	0.15 mg
タルク	0.05 mg
精製水	(20.0 mg)

計	1. 0 mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2. 4 mg
タルク	0. 1 mg
精製水	(45. 0 mg)

計	2. 5 mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2. 0 mg
セタノール	0. 8 mg
タルク	0. 7 mg
エタノール	(30. 0 mg)
精製水	( 8. 5 mg)

計	3. 5 mg
---	---------

合 計 87. 0 mg

【0029】化合物1に代えて2-〔[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ビリジル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(化合物2)を用いた腸溶錠も同様に製造する。

【0030】実施例3  
下記組成からなるランソプラゾールの腸溶錠を実施例2の方法に準じて製造する。

#### 基錠

ランソプラゾール	20. 0 mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	10. 0 mg
乳糖	73. 5 mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	5. 0 mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0. 2 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0. 8 mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 5 mg

計	110. 0 mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1. 0 mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0. 2 mg
タルク	0. 1 mg
精製水	(20. 0 mg)

計	1. 3 mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2. 6 mg
酸化チタン	0. 8 mg
タルク	0. 1 mg
精製水	(45. 0 mg)

計	3. 5 mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2. 5 mg
セタノール	0. 1 mg
タルク	0. 1 mg

エタノール	(30.0 mg)
精製水	(8.5 mg)
計	2.7 mg

合計 117.5 mg

【0031】実施例4

下記組成からなる2-[〔(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベ

ンズイミダゾール(化合物1)の腸溶錠を実施例2の方  
法に準じて製造する。

化合物1	20.0 mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	20.0 mg
乳糖	31.0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.7 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3 mg

計	80.0 mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.8 mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0.15 mg
タルク	0.05 mg
精製水	(20.0 mg)

計	1.0 mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.4 mg
タルク	0.1 mg
精製水	(45.0 mg)

計	2.5 mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2.0 mg
セタノール	0.8 mg
タルク	0.7 mg
エタノール	(30.0 mg)
精製水	(8.5 mg)

計	3.5 mg
---	--------

合計 87.0 mg

【0032】化合物1に代えて2-[〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(化合物2)を用いた腸溶錠も同様に製造する。

物2の腸溶錠について、実験例1、実験例2と同様の試験を行うと、いずれの錠剤においても良好な保存安定性と、溶出特性の改善効果が得られる。

【0033】実験例3

参考例2、実施例3で得られるランソプラゾールの腸溶錠および参考例3、実施例4で得られる化合物1、化合物基錠

オメプラゾールの安定化に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を用いた下記組成の基錠を、実施例2に準じて湿式造粒法で製造した。

オメプラゾール 20.0 mg

水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	10.0 mg
乳糖	95.7 mg
カルボキシメチルスチーナトリウム	7.5 mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

計 135.0 mg  
この基錠に下記組成のアンダーコーティング1、アンダーコーティング2および腸溶コーティングを実施例2に準じた方法によりコーティングを施した。

## アンダーコーティング1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.2 mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0.3 mg
タルク	0.1 mg
精製水	(23.0 mg)

計	1.6 mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.1 mg
酸化チタン	1.0 mg
タルク	0.1 mg
精製水	(56.0 mg)

計	4.2 mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2.9 mg
セタノール	0.1 mg
タルク	0.2 mg
エタノール	(35.0 mg)
精製水	(10.0 mg)

計	3.2 mg
---	--------

## 合計 144.0 mg

【0035】一方、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物の代わりに水酸化マグネシウム、酸化マグネシウムまたは水酸化カルシウムをそれぞれ用いて湿式造粒法で基錠を製造した後、同様にフィルムコーティングを施して腸溶錠を得た。以上のようにして得られた腸溶錠を、50℃、75%RH、1週間または40℃、7

5%RH、2週間保存した後、日本薬局方に準じて、試験液に第2液を用い、補助盤を使用せずに、錠剤の崩壊時間を測定した。その結果を表3に示す。

## 【0036】

## 【表3】

表 3

安定化剤	崩壊時間(分)			
	初期値	50℃, 75%RH, 1週間	40℃, 75%RH, 2週間	40℃, 75%RH, 2週間
本発明 水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	4.0	3.5	3.9	

対照	水酸化マグネシウム	3.0	29.0	7.5
"	酸化マグネシウム	25.0	30以上	30以上
"	水酸化カルシウム	20.0	22.0	30以上

【0037】水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を用いた本発明の腸溶錠は、調製時（初期）および高温加湿保存下ともに良好な崩壊性を示した。一方、水酸化マグネシウムを用いたものは、高温加湿下で、著しく崩壊性が悪化した。また、酸化マグネシウム、水酸化カルシウムを用いた腸溶錠は調製時点から崩壊性が悪かった。

## 【0038】実施例6

下記組成物を練合機に取り、約20分間混合した後、適量の精製水を加えて練合し、押し出し造粒機（スクリーン径1.0mm）で造粒した後、マルメライザー（富士パウダル製）で球状の顆粒を得る。この顆粒を流動乾燥機中で給気温度50℃で約30分間乾燥し、篩を用いて14～24メッシュの核顆粒を得た。

オメプラゾール	5.0 mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	5.0 mg
リン酸三ナトリウム ( $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ )	0.5 mg
結晶セルロース	4.0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5 mg
マンニット	56.0 mg

## 計

75.0 mg

【0039】得られた核顆粒に下記組成のコーティングを施し、腸溶性の顆粒を得た。アンダーコーティング1、2は流動噴霧乾燥機（大川原製）中で給気温度75

℃、排気温度45℃で行い、腸溶コーティングは給気温度65℃、排気温度40℃でコーティングを行った。

核顆粒	75.0 mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	1.5 mg
タルク	0.5 mg
精製水	(64.5 mg)

## 計

5.5 mg

アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg
酸化チタン	2.5 mg
タルク	0.5 mg
精製水	(64.5 mg)

## 計

6.5 mg

腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10.7 mg
セタノール	0.5 mg
タルク	1.8 mg
メチレンクロライド	(33.0 mg)
エタノール	(86.0 mg)
精製水	(33.0 mg)

## 計

13.0 mg

## 【0040】参考例4

実施例6において、核顆粒に配合した水酸化アルミニウ

ム・炭酸水素ナトリウム共沈物とリン酸三ナトリウムの代わりにマンニットを用いて実施例6と同様に核顆粒を

調整した。次に、アンダーコーティング1に配合した水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物の代わりにタルクを追加配合した以外は実施例6と同様にしてコーティングを行い、オメプラゾールの腸溶顆粒を得た。

【0041】実験例4

実施例6および参考例4で得たオメプラゾールの腸溶顆

粒をガラスビンに入れ、60℃密栓または40℃、75%RH開放の条件下に2週間保存した。その外観変化を表4に示す。

【0042】

【表4】

表 4

	開始時	60℃密栓	40℃, 75%開放
実施例6	白	白	白
参考例4	淡褐	褐	褐
【0043】表4から明らかなように、核顆粒に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物と緩衝剤、かつアンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を添加した実施例6の腸溶顆粒は過酷条件下においても外観の変化がみられなかった。			
【0044】実験例7			
下記組成のうちオメプラゾール、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、乳糖、カルボキシメチルス			
オメプラゾール		20.0 mg	
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物		20.0 mg	
ピロリン酸ナトリウム		2.0 mg	
乳糖		83.2 mg	
カルボキシメチルスターチナトリウム		8.0 mg	
ラウリル硫酸ナトリウム		0.3 mg	
ヒドロキシプロビルセルロース		1.0 mg	
ステアリン酸マグネシウム		0.5 mg	
合 計		135.0 mg	
【0045】得られた錠剤（基錠）に下記組成物のコーティングを施して、腸溶錠を得た。アンダーコーティング1、2はハイコーター（フロイント産業）を用い、給基錠		135.0 mg	
アンダーコーティング1			
ヒドロキシプロビルメチルセルロース		1.4 mg	
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物		0.4 mg	
タルク		0.1 mg	
精製水		(23.0 mg)	
計		1.9 mg	
アンダーコーティング2			
ヒドロキシプロビルメチルセルロース		3.1 mg	
酸化チタン		1.0 mg	
精製水		(56.0 mg)	
計		4.1 mg	
腸溶コーティング			
ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート		3.1 mg	

セタノール	0. 2 mg
タルク	0. 2 mg
エタノール	(35. 0 mg)
精製水	(10. 0 mg)
計	3. 5 mg

合 計 144. 5 mg

【0046】このようにして得られたオメプラゾールの腸溶錠について、25℃、85%RHおよび40℃、82%RHの条件下でそれぞれ2週間保存した後の日本薬局方第2液(pH約6.8)における溶出率を測定した。その結果を図5と図6に示す。図5、6から明らかのように、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共基錠

沈物と緩衝剤(ピロリン酸ナトリウム)を用いた本発明の腸溶錠は、高温加湿下に保存しても調製時と変わらない、良好な溶出性を示した。

#### 【0047】実施例8

下記組成からなるオメプラゾールの腸溶錠を実施例7の方法に準じて製造する。

オメプラゾール	20. 0 mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	13. 0 mg
ピロリン酸ナトリウム	2. 0 mg
乳糖	83. 0 mg
カルボキシメチルスチーナトリウム	8. 0 mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0. 3 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1. 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 5 mg

計	135. 0 mg
<b>アンダーコーティング1</b>	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1. 4 mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0. 4 mg
タルク	0. 1 mg
精製水	(23. 0 mg)

計	1. 9 mg
<b>アンダーコーティング2</b>	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 1 mg
酸化チタン	1. 0 mg
精製水	(56. 0 mg)

計	4. 1 mg
<b>腸溶コーティング</b>	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	3. 1 mg
セタノール	0. 2 mg
タルク	0. 2 mg
エタノール	(35. 0 mg)
精製水	(10. 0 mg)

計	3. 5 mg
---	---------

合 計 144. 5 mg

得られたオメプラゾール腸溶錠について、保存下における安定性試験および溶出試験を行ったところ、良好な保

存安定性と高い溶出率が得られる。

【0048】

70

【発明の効果】抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物を含む核部分、1～2層からなるアンダーコーティング層および腸溶性コーティング層からなる腸溶製剤において、核部分および／またはアンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、または前者に緩衝剤を配合させることにより、長期にわたって着色しないなど保存安定性が極めて良好で、かつ過酷な条件下における長期保存においても、溶出性が悪化しない安定な抗潰瘍剤含有製剤を得ることができる。さらに、本発明製剤は皮膜形成性にすぐれ、製造時における不良品を抑えることができる。これらのことから、従来の製剤に比べてよりすぐれた特性を有する製剤が得られた。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】参考例1で得られたオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

【図2】実施例2で得られた本発明のオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

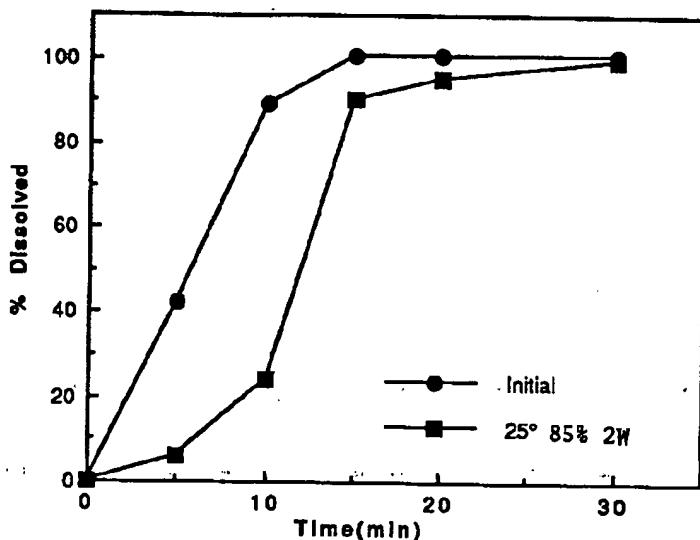
【図3】参考例1で得られたオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

【図4】実施例2で得られた本発明のオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

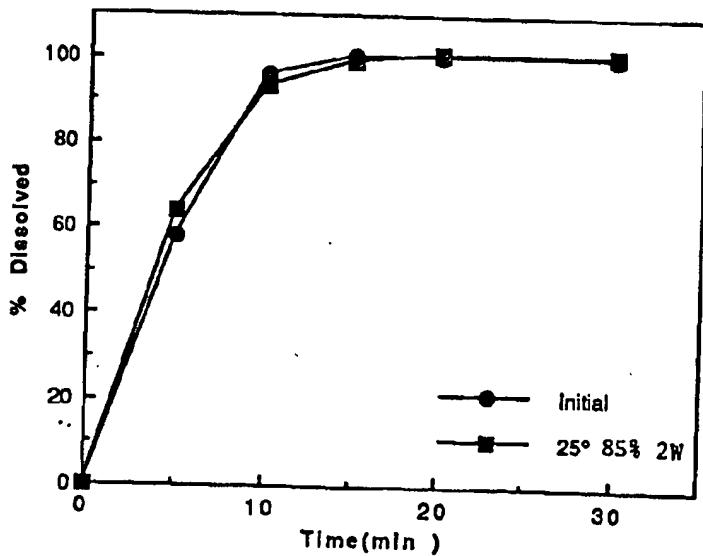
【図5】実施例7で得られた本発明のオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

【図6】実施例7で得られた本発明のオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

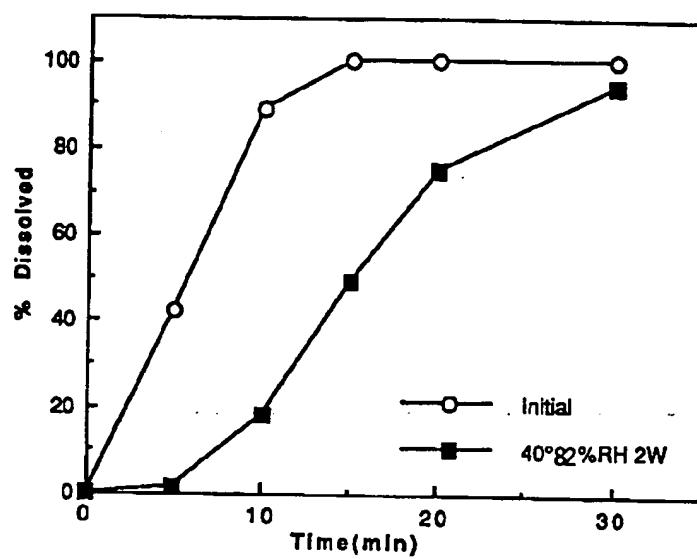
【図1】



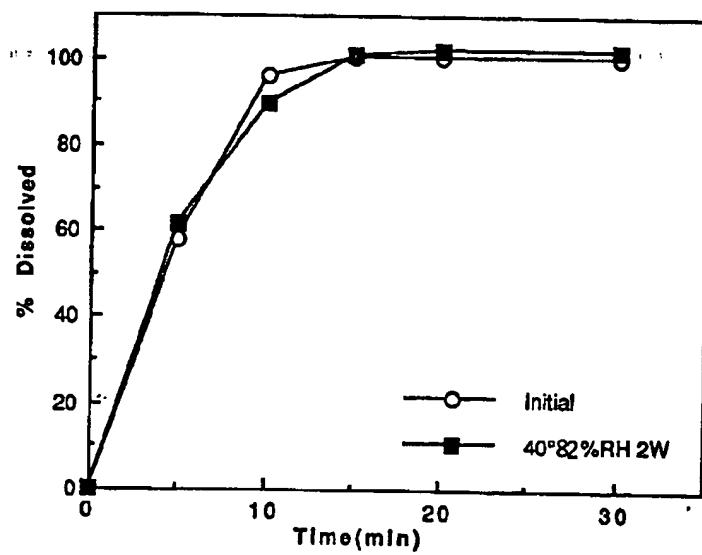
【図2】



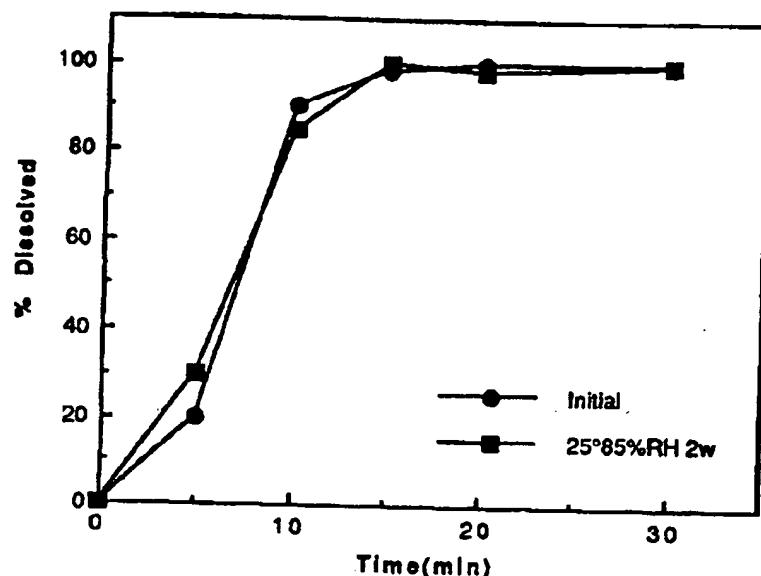
【図3】



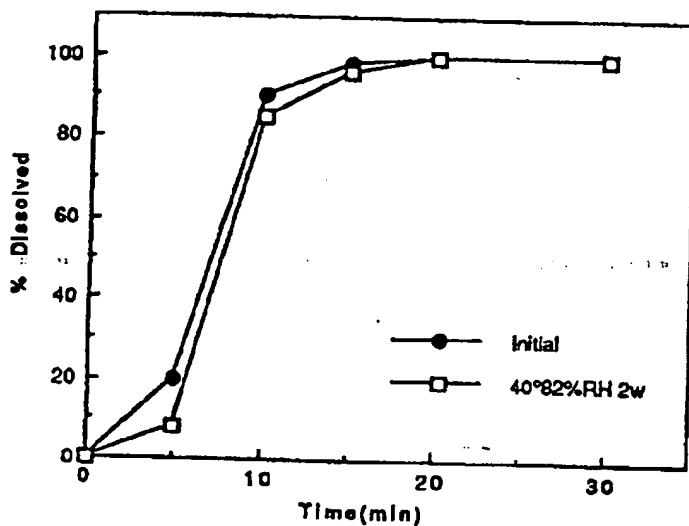
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 5  
A 61 K 31:195)識別記号  
8413-4C

F I

技術表示箇所

- (19) JAPANESE PATENT OFFICE (JP)  
(11) Unexamined Patent Application (Kokai) No. HEI 5[1993]-255088  
(12) Unexamined Patent Gazette (A)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: Classification Symbols: Internal Office Registration Nos.: FI:  
A 61 K 31/44 ACL 7252-4C  
9/28 C 7329-4C  
47/04 Z 7433-4C  
47/16 J 7433-4C  
//(A 61 K 31/44  
A 61 K 31.195) 8413-4C

(43) Disclosure Date: October 5, 1993  
Request for Examination: Not yet submitted  
Number of Claims: 7  
(Total pages: 17)

(21) Application No. Hei 4[1992]-273736  
(22) Filing Date: September 17, 1992  
(31) Claim of Priority Right: Hei 3[1991]-318337  
(32) Priority Date: November 5, 1991  
(33) Country Claiming Priority: Japan (JP)

(72) Inventor: Naohiro Oishi  
Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.  
Central Research Laboratory  
955 Koiwai, O-aza, Yoshitomi-machi,  
Chikujo-gun, Fukuoka-ken

(72) Inventor: Toshiyuki Shibata  
same address

(72) Inventor: Kuniki Ikeda  
same address

(71) Applicant: Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. (000006725)  
6-9 Hirano-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka

(74) Agent Katsu Takamiyashiro, Patent Attorney

## SPECIFICATION

### **(54) [Title of the Invention]**

Preparation Containing Stabilized Antiulcer Agent

### **(57) [Abstract]**

[Constitution] An enteric preparation produced by coating a core part containing benzimidazole compound that has antiulcer action and is unstable in acid with 1-2 layers of undercoating, and then applying an enteric coating agent thereupon, where the enteric preparation is characterized in that aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate or the aforementioned compound and buffering agent is blended in the core part and/or undercoating layers.

[Effect] A stable preparation containing stabilized antiulcer agent is obtained that has extremely good storage stability without discoloring over long periods of time. The agent does not experience degradation of elution properties, even when stored for long periods of time under extreme conditions.

//insert figure//

### **[Claims]**

[Claim 1] An enteric preparation produced by coating a core part containing 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compound that has antiulcer action and is unstable in acid with 1-2 layers of undercoating, and then applying an enteric coating agent thereupon, said enteric preparation being characterized in that aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate is blended in the core part and/or undercoating layers.

[Claim 2] The preparation according to Claim 1, characterized in that the aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate is contained at 0.1-20 parts by weight with respect to 1 part by weight of the 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compound in the core part.

[Claim 3] The preparation according to Claim 1, characterized in that the blend amount of aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate in the undercoating layer is 0.01-10 parts by weight with respect to 100 parts by weight of the core part.

[Claim 4] The preparation according to Claim 1, characterized in that aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate and talc are blended in the undercoating layers.

[Claim 5] An enteric preparation produced by coating a core part containing 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compound that has antiulcer action and is unstable in acid with 1-2 layers of undercoating, and then applying an enteric coating agent thereupon, said enteric preparation being characterized in that aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate and buffering agent are blended as stabilizers in the core part and/or undercoating layers.

[Claim 6] The preparation according to Claim 5, characterized in that the aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate is contained at 0.1-20 parts by weight, and the buffering agent is contained at 0.01-2 parts by weight, with respect to 1 part by weight of the 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compound.

[Claim 7] The preparation according to Claim 5, wherein the buffering agent is sodium tartrate, sodium acetate, sodium bicarbonate, sodium carbonate, sodium polyphosphate, potassium polyphosphate, sodium pyrophosphate, potassium pyrophosphate, disodium hydrogen phosphate, dipotassium hydrogen phosphate, trisodium phosphate or tripotassium phosphate.

#### Detailed description of the invention

[0001]

[Field of industrial utilization] The present invention relates to a preparation containing antiulcer agent, which has improved stability and elution properties.

[Prior art and problems to be solved by the invention] 2-[(2-Pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compounds (referred to below simply as “benzimidazole compounds”) which have H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase inhibition action are useful as digestive ulcer treatments that strongly inhibit stomach acid secretion. This action is strong and persistent, and so these compounds are receiving attention as next-generation

digestive ulcer treatments that will supplant histamine H<sub>2</sub> receptor agonists such as cimetidine. In particular, the benzimidazole compounds described in Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Sho 54[1979]-141783, Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Sho 61[1986]-50978 and Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Hei 1[1989]-6270 have particularly strong stomach acid secretion inhibitory action, and their clinical effectiveness has been confirmed.

[0003] However, these benzimidazole compounds have poor stability, and when in solid form, they are unstable with respect to moisture, heat and light. In addition, the substances rapidly decompose and become extremely discolored in acidic to neutral aqueous solutions. With preparations such as tablets, fine powders, granules, capsules and dispersions, the compounds are influenced by other components of the preparation formula and become unstable, leading to a decrease in content and discoloration over time. When the compounds are to be coated to produce granules, among these types of preparations, they have poor blending properties with respect to enteric bases (cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxymethylcellulose acetate succinate, methacrylic acid acrylic acid copolymer, etc.), and suffer content decrease and discoloration. In addition to problems with the need for blending with other components and the use of enteric agent coatings when an oral preparation is manufactured in this manner using benzimidazole compound, there are also difficulties with formulation due to the detrimental influences on stability described above. Consequently, it is necessary to appropriately stabilize these compounds when they are to be formulated into oral dosage configurations.

[0004] Previous known methods for obtaining stable preparations of benzimidazole compound having antiulcer action have involved bringing the substance into uniform contact with magnesium and/or calcium basic inorganic salt (heavy magnesium carbonate, magnesium oxide, precipitated calcium carbonate, calcium hydroxide, etc.) (Japanese Examined (Kokoku) Patent Application No. Hei 3[1991]-38247). In Japanese Examined (Kokoku) Patent Application No. Hei 3[1991]-38247, the change in external appearance and content (residual ratio) of preparation during storage were measured, and it was reported that there was no change in external appearance, and that the content was stable. However, the inventors of the present invention et al. manufactured enteric tablets using omeprazole according to the method described in this publication, and carried out stability testing. It was found that there was extreme discoloration and content decrease

due to the action of the enteric coating agent. As a result, sufficiently stable preparations were not obtained. Moreover, in Japanese Kokai Patent Application No. Sho 62[1987]-283964, compositions are disclosed that contain 5 wt% or more of basic substance (hydroxide or inorganic weak acid salts of metals selected from a group comprising alkali metals, alkaline earth metals or aluminum) with respect to benzimidazole derivative. Good storage stabilization effects (high residual content) were reported. However, when an enteric coating agent was applied to the composition, stable enteric preparations could not be obtained for the same reasons as mentioned above.

[0005] However, in regard to novel preparations that solve these problems, novel enteric internal drug preparations have been disclosed in Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Sho 62[1987]-258320, which pertain to oral drugs comprising three layers: (1) a core component containing active component, (2) interlayer coatings comprising one or more layers formed thereupon, and (3) an enteric coating, where the core component contains alkali compound (magnesium oxide, magnesium hydroxide, etc.), and the interlayer coating layers contain pH buffering alkali compound (magnesium oxide, magnesium hydroxide or complexes ( $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  or  $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , where  $n$  denotes a non-integer that is less than 2)). This preparation is characterized by having alkali compound in its core component, and in addition, having interlayer coating layers that contain pH buffering alkali compound between the core component and enteric coating. The applicant has initiated commercial manufacture of a stable omeprazole preparation by selecting magnesium hydroxide as the alkali compound and synthetic hydrotalcite as the interlayer pH buffering alkali compound, which are the best substances among these. However, with tablets, the coat forming capacity is poor in terms of the manufacture processes for the first interlayer coating layer and the second interlayer coating layer, leading to partial separation of the layers. In addition, due to brittleness, the coatings are damaged upon impact during manufacture. Consequently, there have been cases where tablets with imperfect interlayer coating layers have become intermingled. As a result, the enteric coating comes into direct contact with the core tablet, causing problems with the admixture of defective tablets that are partially discolored. Moreover, there has also been the problem that said tablets exhibit disintegration delay and poor elution when stored under high temperature and high humidity. Consequently, although there are preparations that have improved stability in this manner, still, defective product appears during the manufacture processes, and during the distribution process, it is currently necessary to use extremely moisture-tight packaging, which is an economic disadvantage. Based on these considerations,

there is a desire for the development of a preparation that not only has good storage stability, but also allows for smooth operation of the coating processes during manufacture, and also has superior characteristics in regard to moisture resistance and elusion properties.

[0006]

[Means for solving the problems] The inventors of the present invention et al., in light of this state of affairs, carried out detailed investigations using various substances with the objective of developing a more useful preparation of benzimidazole compounds that have antiulcer action and are unstable in acid. As a result, it was discovered that the above problems can be solved by means of blending aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate as stabilizer, as well as buffering agent.

[0007] Specifically, the present invention is (1) an enteric preparation produced by coating a core part containing 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compound that has antiulcer action and is unstable in acid with 1-2 layers of undercoating, and then applying an enteric coating agent thereupon, said enteric preparation being characterized in that aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate is blended in the core part and/or undercoating layers, and (2) an enteric preparation produced by coating a core part containing 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compound that has antiulcer action and is unstable in acid with 1-2 layers of undercoating, and then applying an enteric coating agent thereupon, said enteric preparation being characterized in that aluminum hydroxide sodium-bicarbonate coprecipitate and buffering agent are blended as stabilizers in the core part and/or undercoating layers.

[0008] The 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compound that has antiulcer action and is unstable in acid in the present invention is a compound that has been described in detail in the various publications presented above, and examples include omeprazole (5-methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole), lansoprazole (2-[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole, 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazole, 2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole, methyl 6-methyl-2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole-5-carboxylate, 5-methyl-2-[(3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole, 2[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazole, 2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-

trifluoromethyl-1H-benzimidazole, 2-[(5-ethyl-4-phenoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-methoxy-1H-benzimidazole, 5-methoxy-2-[(4-phenoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole, 2-[(3-methyl-4-(2-(N-benzyl-N-methylamino)ethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole, 2-[(3-methyl-4-(2-morpholinoethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole and 2-p(3-methyl-4-(2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-yl)ethoxy)-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole. These compounds are contained as effective component at 1-50 mg in the core component, with 5-30 mg being preferred.

[0009] The blend amount of aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate in the core component is preferably in the range of 0.1-20 parts by weight with respect to 1 part by weight of benzimidazole compound, but the amount is not restricted to this range. The aforementioned stabilizers can be additives that are commonly used in drugs, for example, lactose, mannitol, corn starch, crystalline cellulose and other excipients, hydroxypropylcellulose and other binders, hydroxypropylcellulose with a low degree of substitution, sodium carboxymethyl starch (product name Explotab; Kimura Sangyo), carboxymethylcellulose calcium and other disintegration agents, sodium laurylsulfate, Tween 80 (product name) and other surfactants, and magnesium stearate, talc and other glazes. These substances can be added in conjunction. Sodium carboxymethyl starch is preferred as a disintegration agent.

[0010] The aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate stabilizer used in the present invention has extremely poor solubility in water, and so at the time of wet granulation, it is influenced by the pH of the preparation processing raw materials such as the benzimidazole compound, or the various excipients, pastes and glazes. When the stability of the benzimidazole compound is insufficient as a result of these influences, the stability can be improved by using aqueous buffer in conjunction. Examples of buffers include sodium tartrate, sodium acetate, sodium bicarbonate, sodium carbonate, sodium polyphosphate, potassium polyphosphate, dipotassium hydrogen phosphate, , sodium pyrophosphate, potassium pyrophosphate, disodium hydrogen phosphate, trisodium phosphate and tripotassium phosphate. In addition, the blend amount is preferably in the range of 0.01-2 parts by weight of buffer with respect to 1 part by weight of benzimidazole compound, but the amount is not restricted to this amount.

[0011] The core part of the preparation pertaining to the present invention is obtained by adding the benzimidazole compound, aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate or the aforementioned compounds as stabilizer, and buffer, as well as the

aforementioned additives used as necessary. The material is then blended until uniform. However, the blending method can involve, for example, first blending the stabilizer with the benzimidazole compound, followed by blending the additives with the resulting blend. Additionally, the benzimidazole compound and additives can be blended, followed by adding the stabilizer to the resulting blend. The resulting mixture is then formed into a powder material by wet granulation, and is then tabletized to obtain base tablets for producing the tablet. Alternatively, after wet-kneading the mixture, the material can be granulated using an extrusion granulator, and base tablets for tablet production can then be produced using a marmelizer (Fuji Powder).

[0012] One or two undercoating layers are then applied to the core part (base tablet or core granules) obtained in this manner, where the undercoating layer can contain aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate or the aforementioned compound and buffering agent, which are blended as stabilizers. Examples of undercoating agents include polymer, and preferably, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyvinylpyrrolidone, gelatin and other water-soluble polymers that are pharmacologically permissible. In addition, glucose, mannitol, lactose and other sugars can be used, as well as talc, titanium oxide, light anhydrous silicic acid and other acids. It is preferable for the undercoating layer to comprise two layers, for the undercoating layer that is closest to the core part to contain aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate, polymer or sugar, salt and other additives, and for the undercoating layer closest to the enteric coating to contain polymer or sugar, talc and other additives used as necessary. The blend amount of stabilizer in the undercoating layers is preferably in the range of 0.01-10 parts by weight with respect to 100 parts by weight of core part, but amounts are not restricted to this range.

[0013] By applying an enteric coating to the preparation intermediate obtained in this manner, an enteric preparation can be produced. Examples of enteric coatings include cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxymethylcellulose acetate succinate, methacrylic acid-acrylic acid copolymer (product name Eudragit), and other substances. Plasticizers and glazing agents can also be added.

[0014] As described above, with the preparation having three layers comprising a core part, undercoating layers and enteric coating layer, it is important that the aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate that serves as acid controller be blended in the core part and/or undercoating layer, because the target preparation will not be

obtained if any of these structural elements are lacking. Specifically, the hydrophilicity is increased by adding the porous aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate to the core part, and the disintegration properties of the core part are improved. As a result, deterioration of elution properties will not occur, even when the material is stored for long periods of time under extreme conditions of high temperature and humidity. Adding the magnesium hydroxide that is blended in the core part of the preparation to the undercoating layers in Japanese Kokai Patent Application No. Sho 62[1987]-258320, has a detrimental influence on the enteric coating layer. In order to avoid this problem, synthetic hydrotalcite is used in the undercoating layers in the most preferred preparation of the present invention. On the other hand, in the invention of this application, the aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate that is blended in the core part is added to the undercoating layers. By this means, the film forming capacity achieved by the undercoating agent (hydroxypropylmethylcellulose, etc.) is rendered favorable relative to cases in which other pH buffering alkali compounds such as synthetic hydrotalcite are added. In addition, by adding aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate and talc, the smoothness of the undercoating manufacture process is improved, and impact is minimized. As a result, film defects are reduced, and the generation of defective tablets due to brown discoloration will not occur. The aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate also has the action of a strong neutralizer with respect to acids, and can completely suppress the influence of the enteric coating agent on the core part.

[0015] As described above, enteric tablets and granules can be obtained in a dosage form that is appropriate for oral administration, and capsules can be obtained by packing the granules into capsules. The preparations obtained in this manner have the following characteristics.

- 1) No change in external appearance, even when stored for long periods of time under extreme conditions, and almost no decrease in benzimidazole compound content.
- 2) Good disintegration properties, even under high temperature and humidity conditions, and no detrimental influence on elution properties.
- 3) Excellent coat-forming properties with undercoating layers, and as a result, minimal defective product obtained in the manufacture processes, which leads to reduced costs.
- 4) Reduction of product packaging, and a longer period of stability after opening at the pharmacy, etc.

[0016] The preparations of the present invention have excellent antiulcer action and stomach acid secretion inhibition action, and can be used in the treatment of digestive ulcers, etc. in mammals including humans.

[0017]

[Working examples] The present invention is described in additional detail below by providing working examples, reference examples and experimental examples, but the present invention is not restricted to these examples.

[0018] Reference Example 1

Magnesium hydroxide was added as stabilizer in the base tablet, synthetic hydrotalcite was used as stabilizer in the undercoating layers, and an enteric tablet was manufactured as described below according to the method described in Japanese Kokai Patent Application No. Sho 62[1987]-258320. 135 mg tablets containing 20 mg omeprazole having magnesium hydroxide as alkali compound were manufactured using a rotary tabletizer. The tablets (base tablets) obtained in this manner were then subjected to a first layer undercoating using an undercoating liquid composed of hydroxypropylmethylcellulose containing 0.3 mg synthetic hydrotalcite, and to a second layer undercoating using an undercoating liquid composed of hydroxypropylmethylcellulose. Subsequently, an enteric coating was applied using an enteric coating liquid composed of hydroxypropylmethylcellulose phthalate to obtain enteric tablets.

[0019] Working Example 1

The following composition was loaded into a kneader and mixed for about 20 min. An appropriate amount of purified water was added and kneading was performed, followed by granulation using an extrusion granulator (screen diameter 1.0 mm). Spherical granules were then obtained using a marmelizer (Fuji Powder). The granules were then dried for 30 min in a fluidizing dryer at a feed gas temperature of 50°C, and a screen was used to obtain core granules of 14-24 mesh.

Omeprazole	5.0 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	5.0 mg
Crystalline cellulose	4.0 mg

Low-substitution hydroxypropylcellulose	4.0 mg
Hydroxypropylcellulose	0.5 mg
Mannitol	56.5 mg
Total	75.0 mg

[0020] Coatings of the compositions below were applied to the resulting granules to obtain enteric granules. The undercoatings 1 and 2 were applied using a fluidizing spray dryer (Okawara) at a feed gas temperature of 75°C and an exhaust gas temperature of 45°C, and the enteric coating was applied at a feed gas temperature of 65°C and an exhaust gas temperature of 40°C.

Granules	75.5 mg
<b>Undercoating 1</b>	
Hydroxypropylmethylcellulose	3.5 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	1.5 mg
Talc	0.5 mg
Purified water	(64.5 mg)
Total	5.5 mg
<b>Undercoating 2</b>	
Hydroxypropylmethylcellulose	3.5 mg
Titanium oxide	2.5 mg
Talc	0.5 mg
Purified water	(64.5 mg)
Total	6.5 mg

### Enteric coating

Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	10.7 mg
Cetanol	0.5 mg
Talc	1.8 mg
Methylene chloride	(33.0 mg)
Ethanol	(86.0 mg)
Purified water	(33.0 mg)
Total	13.0 mg

### [0021] Working Example 2

In the following composition, the omeprazole, aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate, lactose, sodium carboxymethyl starch, sodium laurylsulfate and hydroxypropylmethylcellulose were mixed until uniform, and an appropriate amount of water was added. After kneading, the material was dried for 30 min in a fluidizing drier at a feed gas temperature of 50°C. The dried granule powder was then sized with a 24 mesh screen, magnesium stearate was added, and after mixing, 35 mg tablets (base tablets) were manufactured with a rotary tabletizer.

Omeprazole	20.0 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	15.0 mg
Lactose	91.2 mg
Sodium carboxymethyl starch	7.5 mg
Sodium lauryl sulfate	0.3 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	0.5 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
Total	135.0 mg

[0022] The resulting tablet (base tablet) was subjected to coating with the compositions indicated below to obtain enteric tablets. The undercoatings 1 and 2 were applied using a Hicoater (Freund Co., Ltd.) at a pan rotation rate of 15 rpm, a feed gas temperature of 70°C and an exhaust gas temperature of 40°C. The enteric coating was applied at a feed gas temperature of 55°C and an exhaust gas temperature of 37°C.

Tablet	135 mg
Undercoating 1	
Hydroxypropylmethylcellulose	1.2 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	0.3 mg
Talc	0.1 mg
Purified water	(23.0 mg)
Total	1.6 mg
Undercoating 2	
Hydroxypropylmethylcellulose	3.1 g
Titanium oxide	1.0 mg
Talc	0.1 mg
Purified water	(56.0 mg)
Total	4.1 mg
Enteric coating	
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	2.9 mg
Cetanol	0.1 mg
Talc	0.2 mg
Ethanol	(35.0 mg)

Purified water	(10.0 mg)
Total	3.2 mg
Total	144.0 mg

[0023] Working Example 1

The enteric tablets obtained in Working Example 2 having the formula of Reference Example 1 and of the present invention were investigated in terms of preparation characteristics and storage stability. No differences were seen between the two, as indicated in Table 1 and Table 2.

[0024]

Table I

Table 1 Preparation characteristics

	Reference Example 1	Working Example 2
Weight (mg)	143.0	144.0
Diameter (mm)	7.13	7.13
Thickness (mm)	3.23	3.24
Hardness (kp)	13.0	14.0
Disintegration (Japan Pharmacopoeia)		
1st liquid (resistance after 2 h)	Good	Good
2nd liquid	4.7 min	5.8 min
Elution (2nd liquid, paddle method, 100 rpm)		
10 min	89.3%	96%
20 min	100.4%	100.3%
Primary agent residual ratio after 2 h in 1st liquid (1st liquid, paddle method, 100 rpm)	99.8%	99.9%

[0025]

[Table 2]

Table 2 Stability

Storage conditions	Reference Example 1		Reference Example 2	
	External appearance	Content (%)	External appearance	Content
Initial	White	99.7	White	99.7
40°C, 1 month	White	99.3	White	99.6
40°C, 2 months	White	100.0	White	99.5
60°C, 2 weeks	White	99.3	White	99.5
60°C, 1 month	White	99.5	White	99.2
40°C, 75% RH, 2 weeks	White	99.3	White	99.5
40°C, 75% RH, 1 month	White	99.3	White	99.3

## [0026] Test Example 2

With the omeprazole enteric tablets obtained in Reference Example 1 and Working Example 2, the elution ratio was measured in the Japan Pharmacopoeia 2nd solution (pH about 6.8) after storage for 2 weeks under respective conditions of 25°C and 85%, and 40°C and 82% RH (relative humidity). The results are shown in Figures 1-4. As is clear from Figure 1 and Figure 3, the enteric tablet of Reference Example 1 showed an extreme change in elution properties under conditions of 25°C and 85% RH (Figure 1) and 40°C and 82% RH (Figure 3). On the other hand, as shown in Figures 2 and 4, no change in elution properties was seen with the enteric tablets of Working Example 2, even when stored for 2 weeks at 25°C and 85% RH (Figure 2) and at 40°C and 82% RH (Figure 4).

## [0027] Reference Example 2

Lansoprazole enteric tablets having the composition below were manufactured according to the method of Reference Example 1.

Lansoprazole	20.0 mg
Magnesium hydroxide	10.0 mg
Lactose	73.5 mg
Sodium carboxymethyl starch	5.0 mg
Sodium laurylsulfate	0.2 mg
Hydroxypropylcellulose	0.8 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
<hr/>	
Total	110.0 mg
 Undercoating 1	
Hydroxypropylmethylcellulose	1.0 mg
Synthetic hydrotalcite	0.2 mg
Talc	0.1 mg

Purified water	(20.0 mg)
Total	1.3 mg
Undercoating 2	
Hydroxypropylmethylcellulose	2.6 mg
Titanium oxide	0.8 mg
Talc	0.1 mg
Purified water	(45.0 mg)
Total	3.5 mg
Enteric coating	
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	2.5 mg
Cetanol	0.1 mg
Talc	0.1 mg
Ethanol	(30.0 mg)
Purified water	(8.5 mg)
Total	2.7 mg
Total	117.5 mg

[0028] Reference Example 3

Enteric tablets containing 2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (referred to as compound 1) having the composition indicated below were manufactured according to the method of Reference Example 1.

**Base**

Compound 1	20.0 mg
Magnesium hydroxide	20.0 mg
Lactose	31.0 mg
Low-substitution hydroxypropylcellulose	8.0 mg
Hydroxypropylcellulose	0.7 mg
<u>Magnesium stearate</u>	<u>0.3 mg</u>
Total	80.0 mg

**Undercoating 1**

Hydroxypropylmethylcellulose	0.8 mg
Synthetic hydrotalcite	0.15 mg
Talc	0.05 mg
<u>Purified water</u>	<u>(20.0 mg)</u>

Total 1.0 mg

**Undercoating 2**

Hydroxypropylmethylcellulose	2.4 mg
Talc	0.1 mg
<u>Purified water</u>	<u>(45.0 mg)</u>
Total	2.5 mg

**Enteric coating**

Hydroxypropylmethylcellulose phthalate 2.0 mg

Cetanol	0.8 mg
Talc	0.7 mg
Ethanol	(30.0 mg)
Purified water	(8.5 mg)
Total	3.5 mg

Total 87.0 mg

[0029] Enteric tablets were also prepared in the same manner using 2-[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (compound 2) instead of compound 1.

#### [0030] Working Example 3

Lansoprazole enteric tablets having the composition indicated below were manufactured according to the method of Working Example 2.

##### Base tablets

Lansoprazole	30.0 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	10.0 mg
Lactose	73.5 mg
Sodium carboxymethyl starch	5.0 mg
Sodium laurylsulfate	0.2 mg
Hydroxypropylcellulose	0.8 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
total	110.0 mg

Undercoating 1

Hydroxypropylmethylcellulose	1.0 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	0.2 mg
Talc	0.1 mg
Purified water	(20.0 mg)

Total 1.3 mg

Undercoating 2

Hydroxypropylmethylcellulose	2.6 g
Titanium oxide	0.8 mg
Talc	0.1 mg
Purified water	(45.0 mg)

Total 3.5 mg

Enteric coating

Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	2.5 mg
Cetanol	0.1 mg
Talc	0.1 mg
Ethanol	(30.0 mg)
Purified water	(8.5 mg)

Total 2.7 mg

Total 117.5 mg

[0031] Working Example 4

Enteric tablets of 2-[[3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (compound 1) having the composition indicated below were manufactured according to the method for Working Example 2.

Base tablet

Compound 1	20.0 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	20.0 mg
Lactose	31.0 mg
Low-substitution hydroxypropylcellulose	8.0 mg
Hydroxypropylcellulose	0.7 mg
Magnesium stearate	0.3 mg
total	80.0 mg

Undercoating 1

Hydroxypropylmethylcellulose	0.8 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	0.15 mg
Talc	0.05 mg
Purified water	(20.0 mg)
Total	1.0 mg

Undercoating 2

Hydroxypropylmethylcellulose	2.4 g
Talc	0.1 mg

Purified water	(45.0 mg)
Total	2.5 mg
Enteric coating	
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	2.0 mg
Cetanol	0.8 mg
Talc	0.7 mg
Ethanol	(30.0 mg)
Purified water	(8.5 mg)
Total	3.5 mg
Total	87.0 mg

[0032] Enteric tablets were also manufactured in the same manner using 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (compound 2) instead of compound 1.

#### [0033] Working Example 3

The same tests as in Working Example 1 and Test Example 2 were carried out for the lansoprazole enteric tablets obtained in Working Example 3 and the enteric tablets of compound 1 and compound 2 obtained in Reference Example 3 and Working Example 4. Regardless of the tablets, good storage stability and improvement in elution characteristics were obtained.

#### [0034] Working Example 5

Base tablets of the following composition were manufactured using the wet-format granulation method according to Working Example 2 employing aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate in order to stabilize the omeprazole.

##### Base tablet

Omeprazole	20.0 mg
------------	---------

Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	10.0 mg
Lactose	95.7 mg
Sodium carboxymethyl starch	7.5 mg
Sodium laurylsulfate	0.3 mg
Hydroxypropylcellulose	1.0 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
<hr/>	
total	135.0 mg

Undercoating 1, undercoating 2 and enteric coating having the compositions indicated below were coated onto the base tablets by means of the method of Working Example 2.

#### Undercoating 1

Hydroxypropylmethylcellulose	1.2 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	0.3 mg
Talc	0.1 mg
Purified water	(23.0 mg)
<hr/>	
Total	1.6 mg

#### Undercoating 2

Hydroxypropylmethylcellulose	3.1 g
Titanium oxide	1.0 mg
Talc	0.1 mg
Purified water	(56.0 mg)
<hr/>	
Total	4.2 mg

Enteric coating

Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	2.9 mg
Cetanol	0.1 mg
Talc	0.2 mg
Ethanol	(35.0 mg)
Purified water	(10.0 mg)
Total	3.2 mg
Total	144.0 mg

[0035] In addition, enteric tablets were obtained by carrying out film coating in the same manner after manufacture of base tablets by a wet-format granulation method using magnesium hydroxide, magnesium oxide or calcium hydroxide instead of aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate. The enteric tablets obtained in the manner described above were stored for 1 week at 50°C and 75% RH, and for 2 weeks at 40°C and 75% RH. The tablet disintegration time was measured using the 2nd test solution according to Japan Pharmacopoeia, without using the support plate. The results are shown in Table 3.

[Table 3]

Table 3

Stabilizer	Disintegration time (min)		
	Initial value	50°C, 75% RH 1 week	40°C, 75% RH 2 weeks
Present invention:			
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	40	35	39
Reference: Magnesium hydroxide	3.0	29.0	7.5
Reference: Magnesium oxide	25.0	30	30
Reference: Calcium hydroxide	20.0	22.0	30

[0037] The tablets of the present invention produced using aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate had good disintegration properties at the time of preparation (initial), as well as after storage under high temperature and humidity. On the other hand,

the tablets produced using magnesium hydroxide had extremely poor disintegration properties after high temperature and humidity. The enteric tablets produced using magnesium oxide and calcium hydroxide had poor disintegration properties from the time of preparation.

[0038] Working Example 6

The following components were loaded into a kneader, and after mixing for about 20 min, an appropriate amount of purified water was added, and the material was kneaded. After granulation using an extrusion granulator (screw diameter 1.0 mm), spherical granules were obtained using a marmelizer (Fuji Powder). The granules were then dried for about 30 min in a fluidizing dryer at a feed gas temperature of 50°C, and a screen was used in order to obtain 14-24 mesh core granules.

Omeprazole	5.0 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	5.0 mg
Trisodium phosphate ( $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ )	0.5 mg
Crystalline cellulose	4.0 mg
Low-substitution hydroxypropylcellulose	4.0 mg
Hydroxypropylcellulose	0.5 mg
Mannitol	56.0 mg
Total	75.0 mg

[0039] Coating of the following compositions was carried out on the resulting core granules to obtain enteric granules. Undercoatings 1 and 2 were applied using a fluidizing spray dryer (Okawara) at a feed gas temperature of 75°C and an exhaust gas temperature of 45°C. The enteric coating was applied at a feed gas temperature of 65°C and an exhaust gas temperature of 40°C.

Granules	75.0 mg
Undercoating 1	

Hydroxypropylmethylcellulose	3.5 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	1.5 mg
Talc	0.5 mg
Purified water	(64.5 mg)
Total	5.5 mg
Undercoating 2	
Hydroxypropylmethylcellulose	3.5 g
Titanium oxide	2.5 mg
Talc	0.5 mg
Purified water	(64.5 mg)
Total	6.5 mg
Enteric coating	
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	10.7 mg
Cetanol	0.5 mg
Talc	1.8 mg
Methylene chloride	(33.0)
Ethanol	(86.0 mg)
Purified water	(33.0 mg)
Total	13.0 mg

[0040] Reference Example 4

Core granules were prepared in the same manner as in Working Example 6 using mannitol instead of trisodium phosphate and aluminum hydroxide-sodium bicarbonate

coprecipitate blended in the core granules in Working Example 6. Subsequently, coating was carried out in the same manner as in Working Example 6, with the exception that talc was additionally blended instead of the aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate blended in undercoating 1. Omeprazole enteric granules were thus obtained.

[0041] Test Example 4

The omeprazole enteric granules obtained in Working Example 6 and Reference Example 4 were introduced into a glass bottle, and were stored for 2 weeks sealed at 60 °C or at 40 °C and 75% RH.

[0042]

Table 4

Table 4

	Initial	60 °C sealed	40 °C, 75% open
Working Example 6	White	White	White
Reference Example 4	Light brown	Brown	Brown

[0043] As is clear from Table 4, no change in external appearance even under extreme conditions was seen in the enteric granules of Working Example 6 in which aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate and buffering agent were contained in the core granules, and aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate was added to the undercoating layer.

[0044] Working Example 7

In the composition below, the omeprazole, aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate, lactose, sodium carboxymethyl starch, sodium laurylsulfate and hydroxypropylcellulose were blended until uniform, and sodium pyrophosphate dissolved in an appropriate amount of purified water was added thereto. After kneading, the material was dried for 30 min in a fluidizing dryer at 50 °C. The dried granule powder was then sized with a 24 mesh screen, magnesium stearate was added and mixed, and 135 mg tablets (base tablets) were manufactured using a rotary tabletizer.

Omeprazole	20.0 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	20.0 mg
Sodium pyrophosphate	2.0 mg
Lactose	83.2 mg
Sodium carboxymethyl starch	8.0 mg
Sodium laurylsulfate	0.3 mg
Hydroxypropylcellulose	1.0 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
Total	135.0 mg

[0045] The resulting tablets (base tablets) were subjected to coating using the compositions indicated below to obtain enteric tablets. Undercoatings 1 and 2 were applied using a Hicoater (Freund) at a pan rotation rate of 13 rpm, a feed gas temperature of 70 °C and an exhaust gas temperature of 40 °C. The enteric coating was applied at a feed gas temperature of 55 °C and an exhaust gas temperature of 37 °C.

Base tablet	135.0 mg
<hr/>	
Undercoating 1	
Hydroxypropylmethylcellulose	1.4 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	0.4 mg
Talc	0.1 mg
Purified water	(23.0 mg)
<hr/>	
Total	1.9 mg
<hr/>	
Undercoating 2	

Hydroxypropylmethylcellulose	3.1 mg
Titanium oxide	1.0 mg
Purified water	(56.0 mg)
<hr/>	
Total	4.1 mg
Enteric coating	
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	3.1 mg
Cetanol	0.2 mg
Talc	0.2 mg
Ethanol	(35.0 mg)
Purified water	(10.0 mg)
<hr/>	
Total	3.5 mg
<hr/>	
Total	144.5 mg

[0046] After storage for 2 weeks under conditions of 25 °C and 85% RH, and 40 °C and 82% RH, the enteric omeprazole tablets obtained in this manner were subjected to elution ratio measurements in Japan Pharmacopoeia 2nd solution (pH about 6.8). The results are shown in Figure 5 and Figure 6. As is clear from Figures 5 and 6, the enteric tablets of the present invention produced using aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate and buffering agent (sodium pyrophosphate) exhibited good elution properties. There was no change relative to the elution properties at the time of preparation, even when stored under high temperature and high humidity.

#### [0047] Working Example 8

Omeprazole enteric tablets were manufactured from the composition indicated below according to the method of Working Example 7.

Base tablet

Omeprazole	20.0 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	13.0 mg
Sodium pyrophosphate	2.0 mg
Lactose	83.0 mg
Sodium carboxymethyl starch	8.0 mg
Sodium laurylsulfate	0.3 mg
Hydroxypropylcellulose	1.0 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
<hr/>	
total	135.0 mg
 Undercoating 1	
Hydroxypropylmethylcellulose	1.4 mg
Aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate	0.4 mg
Talc	0.1 mg
<hr/>	
Purified water	(23.0 mg)
<hr/>	
Total	1.9 mg
 Undercoating 2	
Hydroxypropylmethylcellulose	3.1 g
Titanium oxide	1.0 mg
<hr/>	
Purified water	(56.0 mg)
<hr/>	
Total	4.1 mg
 Enteric coating	

Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	3.1 mg
Cetanol	0.2 mg
Talc	0.2 mg
Ethanol	(35.0 mg)
Purified water	(10.0 mg)
Total	3.5 mg

---

Total	144.5 mg
-------	----------

The resulting omeprazole enteric tablets were subjected to stability testing and elution testing under storage [sic], and good storage stability and high elution ratio were obtained.

[0048]

[Effect of the invention] With enteric tablets comprising a core part containing benzimidazole compound that has antiulcer action and is unstable in acid, one or two undercoating layers and an enteric coating layer, when the core part and/or undercoating layers contain blended aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate, or this compound together with buffering agent, antiulcer agent-containing preparations can be obtained that have extremely good storage stability without discoloration over long periods of time, and without deterioration in elution properties over long term storage under extreme conditions. In addition, the preparations of the present invention have excellent coating forming properties and allow reduction of defective product produced during manufacture. For these reasons, preparations are obtained that have excellent characteristics relative to conventional preparations.

[Brief description of the figures]

[Figure 1] Diagram showing the elution profile for omeprazole tablets obtained in Reference Example 1.

[Figure 2] Diagram showing the elution profile for omeprazole tablets obtained in Working Example 2.

[Figure 3] Diagram showing the elution profile for omeprazole tablets obtained in Reference Example 1.

[Figure 4] Diagram showing the elution profile for omeprazole tablets of the present invention obtained in Working Example 2.

[Figure 5] Diagram showing the elution profile for omeprazole tablets of the present invention obtained in Working Example 7.

[Figure 6] Diagram showing the elution profile for omeprazole tablets of the present invention obtained in Working Example 7.

3/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009654798

WPI Acc No: 1993-348349/199344  
Related WPI Acc No: 1993-278195

XRAM Acc No: C93-154504

Medical compsn. contg. antiulcer agent - includes benzimidazole cpd. and co-precipitated blend of aluminium hydroxide and sodium bicarbonate to improve stability

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 5255088	A	19931005	JP 92273736	A	19920917	199344 B

Priority Applications (No Type Date): JP 91318337 A 19911105

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 5255088	A	17		A61K-031/44	

Abstract (Basic): JP 5255088 A

Enteric prepn. with good stability and release control is composed of (1) core contg. 2-((2-pyridyl) methyl sulphinyl) benzimidazole cpd. unstable to acid, (2) one or two undercoats as coated on the core, and (3) enteric coat as covered on the undercoat. A blend of coprecipitated material of Al hydroxide Ni bicarbonate is provided in the core, and/or undercoat layer.

USE/ADVANTAGE - The blend of coprecipitated material improve stability of benzimidazole cpd. unstable to acid. Storage-stability can also be improved.

Core granules composed of omerazol (5.0 mg), Al hydroxide, Ni bicarbonate coprecipitatee cpd. (5.0 mg), crystalline cellulose (4.0 mg), low-substitution hydroxy propyl cellulose (4.0 mg) hydroxy propyl cellulose (0.5 mg), and mannitol (56.5 mg) were prepnd. Undercoat of 1 and 2 were covered on the granules (75.5 mg). Undercoat 1 comprises hydroxy propyl methylcellulose 3.5 mg, Al hydroxide Ni bicarbonate pptd. cpd. 1.5 mg. talk 0.5 mg, refined water (64.5 mg).

Dwg.0/0

Title Terms: MEDICAL; COMPOSITION; CONTAIN; ANTIULCER; AGENT; BENZIMIDAZOLE ; COMPOUND; CO; PRECIPITATION; BLEND; ALUMINIUM; HYDROXIDE; SODIUM; BI; CARBONATE; IMPROVE; STABILISED

Derwent Class: A96; B02

International Patent Class (Main): A61K-031/44

International Patent Class (Additional): A61K-009/28; A61K-047/04; A61K-047/16; A61K-031/44; A61K-031-195

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A12-V01; B04-C02A1; B05-A01B; B05-A03B; B06-D05; B10-A07; B12-E08; B12-M10

Plasdoc Codes (KS): 0231 1982 1990 2542 2718 2766 3201 3202

Polymer Fragment Codes (PF):

\*001\* 017 04- 252 253 393 479 525 645  
\*002\* 017 04- 231 240 252 477 525 55& 56& 645  
\*003\* 017 04- 231 240 252 393 479 525 55& 645

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* C216 D012 D711 F012 F431 K4 K442 L922 M280 M311 M321 M342 M373 M391 M412 M431 M511 M521 M530 M540 M782 M903 M904 P738 R051 9344-18901-M  
\*02\* A313 A940 C101 C108 C550 C730 C801 C802 C804 C805 C807 M411 M431 M782 M903 M904 M910 Q620 R051 R02020-M  
\*03\* A111 A940 C101 C106 C108 C530 C730 C801 C802 C805 C807 M411 M431 M782 M903 M904 M910 Q620 R051 R01151-M

Chemical Fragment Codes (M6):

\*04\* M903 P738 Q620 R120 R307

Polymer Indexing (PS):

<01>  
\*001\* 017; R01852-R G3634 D01 D03 D11 D10 D23 D22 D31 D42 D50 D86 F24 F29 F26 F34 H0293 P0599 G3623; S9999 S1503 S1456  
\*002\* 017; ND01; Q9999 Q8037 Q7987; Q9999 Q7250

\*003\* 017; B9999 B4795 B4773 B4740  
<02>  
\*001\* 017; R06563 G3678 G3634 G3623 P0599 D01 D03 D11 D10 D23 D22 D31 D42  
D50 F24 F26 F34 H0293  
\*002\* 017; ND01; Q9999 Q8037 Q7987; Q9999 Q7250  
\*003\* 017; Q9999 Q7114-R  
<03>  
\*001\* 017; R03005 G3678 G3634 D01 D03 D11 D10 D23 D22 D31 D42 D50 D93 F24  
F29 F26 F34 H0293 P0599 G3623; S9999 S1503 S1456; M9999 M2391  
\*002\* 017; ND01; Q9999 Q8037 Q7987; Q9999 Q7250  
Derwent Registry Numbers: 1151-U; 2020-U  
Specific Compound Numbers: R02020-M; R01151-M  
Generic Compound Numbers: 9344-18901-M  
?S PN=JP 20222255